

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-005.1-06:612.013:616-037

А. О. Гирш, М. М. Стуканов, С. В. Черненко, С. С. Степанов, С. В. Максимишин,
М. С. Коржук, А. И. Малюк

ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ШОКОМ ПРИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ректор — проф. А. И. Новиков)

Ключевые слова: предикторы летальных исходов, геморрагический шок, желудочно-кишечные кровотечения

Введение. Ведущим патогенетическим фактором геморрагического шока является гиповолемия, вызывающая нарушения гемостаза и метаболизма, развитие системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, которые, в свою очередь, индуцируют органно-системные нарушения, являющиеся основной причиной летальных исходов у пациентов [1]. В этой связи целью настоящего исследования явилось установление достоверных клинико-лабораторных маркеров, связанных с летальными исходами у больных с геморрагическим шоком.

Материал и методы. В работе представлены результаты простого слепого, проспективного, клиническо-

го, когортного, рандомизированного (методом конвертов) исследования, выполненного у 75 больных, средний возраст $(28,2 \pm 4,6)$ года с геморрагическим шоком III степени и распределенных на три группы в зависимости от варианта инфузионной терапии, проводимой на догоспитальном и госпитальном этапах (табл. 1).

Причиной геморрагического шока у всех больных были кровотечения из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (42 человека), а также синдром Маллори—Вейсса (33). Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст пациентов от 18 до 40 лет; 2) острое начало заболевания; 3) поступление в лечебно-профилактическое учреждение в первый час от момента начала заболевания. Критериями исключения из исследования были: 1) сопутствующая суб- и декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца и легких, сахарный диабет; 2) онкопатология в анамнезе; 3) отсутствие алкогольного и наркотического опьянения. Геморрагический шок устанавливали у больных на догоспитальном этапе лечения (до начала инфузионной терапии) на основании следующих признаков: 1) уровня сознания

Таблица 1

Причины и характеристика кровотечений

Группы больных	Причины кровотечения	Характеристика кровотечений (по J.A. Forrest)
1-я (n=25)	Кровотечения из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (n=14)/синдром Маллори—Вейсса (n=11)	1a — n=3; 1b — n=9/1b — n=11
2-я (n=25)	Кровотечения из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (n=13)/синдром Маллори—Вейсса (n=12)	1a — n=3, 1b — n=10/1b — n=12
3-я (n=25)	Кровотечения из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (n=15)/синдром Маллори—Вейсса (n=10)	1a — n=4, 1b — n=11/1b — n=10

Сведения об авторах:

Гирш Андрей Оттович (e-mail: agirsh@mail.ru), Стуканов Максим Михайлович (e-mail: mstukanov@mail.ru),
Черненко Сергей Владимирович (e-mail: dr.chernenko@gmail.com), Степанов Сергей Степанович (e-mail: serg_stepanov@mail.ru),
Максимишин Сергей Валентинович (e-mail: anton2011@mail.ru), Коржук Михаил Сергеевич (e-mail: gensurg@mail.ru),
Малюк Анатолий Иванович (e-mail: maluk-gkb@mail.ru), Омский государственный медицинский университет, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12

(≤ 9 баллов по шкале ком Глазго); 2) шокового индекса (ШИ $\geq 2,9$). Все пациенты на догоспитальном этапе лечения получали инфузионную терапию, которую проводили через катетер, установленный в центральной (подключичной или яремной) вене, а также инотропную и сосудистую поддержку допамином в дозе 5 мкг/кг массы тела в 1 мин. Всем больным после интубации трахеи осуществляли искусственную вентиляцию легких аппаратом Chirolog Paravent PAT («Chirana», Словакия).

Инфузионную терапию в 1-й группе ($n=25$) проводили 0,9% раствором натрия хлорида и коллоидным раствором 6% ГЭК 200/0,5 (рефортан), во 2-й группе ($n=25$) — 0,9% раствором натрия хлорида и коллоидным раствором 4% модифицированного желатина (гелофузин), а у пациентов 3-й группы ($n=25$) — кристаллоидным раствором «Стерофундин» и гелофузином. Соотношение кристаллоидных и коллоидных растворов в программе инфузионной терапии у больных 1-й группы составило 1:1, а у пациентов 2-й и 3-й групп — 1:3. Неравнозначность этих соотношений у больных была связана с различной максимальной суточной дозой используемых коллоидных растворов [1]. Объем кровопотери на до- и госпитальном этапах определяли на основании данных ШИ, клинических симптомов и оценки объема наружной кровопотери [1]. Общий объем кровопотери в 1-е сутки у больных 1-й группы был (3274 ± 121) мл, 2-й группы — (3305 ± 161) мл и 3-й группы — (3317 ± 152) мл. Общий объем переливаемых инфузионно-трансфузионных сред у больных 1-й группы в 1-е сутки был (9786 ± 111) мл, 2-й группы — (9781 ± 108) мл и 3-й группы — (9805 ± 103) мл. Объем инфузируемых коллоидных растворов у больных 1-й группы был (1620 ± 48) мл, 2-й группы — (3608 ± 50) мл и 3-й группы — (3860 ± 55) мл, объем инфузируемых кристаллоидных растворов у больных 1-й группы — (2123 ± 39) мл, 2-й группы — (1289 ± 31) мл и 3-й группы — (1290 ± 35) мл. В течение 1-х суток заместительную терапию анемии и коагулопатии потребления у всех пациентов проводили по общепринятым критериям трансфузией одногруппной свежезамороженной плазмы и эритроцитной массы [2]. Объем трансфузируемой эритроцитной массы у больных 1-й группы был (1524 ± 22) мл, 2-й группы — (1109 ± 29) мл и 3-й группы — (1028 ± 30) мл, объем перелитой свежезамороженной плазмы у больных 1-й группы — (2872 ± 67) мл, 2-й группы — (2030 ± 56) мл и 3-й группы — (1886 ± 49) мл. В последующие 2 сут трансфузионную терапию осуществляли в зависимости от динамики данных гемостаза, гемоглобина и гематокрита. Инотропная и сосудистая поддержка у больных 1-й группы продолжалась в течение ($74,2 \pm 2,3$) ч, 2-й группы — ($48,1 \pm 2,4$) ч, 3-й группы — ($47,3 \pm 2,1$) ч. Время от момента начала оказания противошоковых мероприятий до поступления больных в стационар, где начинали проводить экстренное лечение для остановки кровотечения, у пациентов 1-й группы составило ($41,8 \pm 0,2$) мин, 2-й группы — ($41,6 \pm 0,1$) мин и 3-й группы — ($40,9 \pm 0,3$) мин. Всем больным выполняли фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), при которой у 70 пациентов был достигнут гемостаз. У 5 пациентов из 75 была выполнена операция (лапаротомия, гастротомия и перевязка сосудов). При ФГДС и операции проводили тотальную внутривенную (фентанил+кетамин+сибазон) анестезию с миорелаксантами в условиях ИВЛ воздушно-кислородной смесью. Время от начала ФГДС и операции до остановки кровотечения у пациентов 1-й группы составило ($35,8 \pm 3,5$) мин, 2-й группы — ($36,1 \pm 3,2$) мин, 3-й группы — ($35,2 \pm 2,1$) мин. После остановки кровотечения больные поступали в отде-

ление реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где получали инфузионно-трансфузионную, антибактериальную, респираторную и симптоматическую терапию. У всех пациентов осуществляли оценку параметров сердечно-сосудистой системы (ударного объема сердца, минутного объема кровообращения, общего периферического сосудистого сопротивления, объема циркулирующей крови) неинвазивной тетраполярной реографией и методом импедансометрии. С помощью гемодинамического монитора ICARD фирмы «Chirana» (Словакия) определяли систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений и температуру тела. Оценивали параметры сосудисто-тромбоцитарного (количество тромбоцитов) и коагуляционного (активированного частичного тромбопластинного времени — АЧТВ, растворимых фибринмономерных комплексов, тромбинового времени и содержания фибриногена) механизмов гемостаза. Стандартизированными методами определяли показатель гематокрита, количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, содержание лактата, эндотелина-1 и фактора Виллебранда в сыворотке венозной крови, показатели электролитного (ионов калия, натрия, хлора и ионизированного кальция (Ca^{2+}) и кислотно-щелочного (pH) состава артериальной и венозной крови. Газообменную функцию легких оценивали по уровню парциального давления кислорода (PO_2) в артериальной и венозной крови с помощью газоанализатора «Radiometr-2» (Дания), с последующим расчетом индекса оксигенации. Выраженность синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и эффективность терапевтических воздействий оценивали по шкале SOFA [1]. Исследования проводили при поступлении в ОРИТ, через 12, 24, 48 и 72 ч после поступления. Статистический анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований был проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), непараметрических критериев Вилкоксона и Манна—Уитни [4]. Был использован анализ классификации с применением кривых (ROC-анализ), позволяющих оценить качество бинарной классификации. Также в исследовании были использованы критерий χ^2 и показатель отношения шансов (ОШ) по летальности, который демонстрирует соотношение вероятностей (шансов) для проявления определенного уровня дихотомической переменной (умершие/выжившие) в двух группах больных [4]. Использовали программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA, 1999) и MedCalc 7.6.0.0.

Результаты и обсуждение. Как указано в табл. 2, летальные исходы в течение периода наблюдения отмечались у пациентов всех групп. Однако проводимая интенсивная терапия у пациентов 1-, 2-, 3-й групп не в равной мере влияла на их абсолютный показатель летальности и регресс СПОН, который, в свою очередь, являлся причиной всех неблагоприятных исходов. Действительно, выраженность СПОН у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп имела статистически значимую разницу (см. табл. 2).

Это было связано с тем, что проводимая инфузионно-трансфузионная терапия у пациентов 2-й и 3-й групп обуславливала регресс шока к концу 2-х суток в отличие от больных 1-й группы,

Таблица 2

Летальность и результаты сравнительного анализа шкалы SOFA у больных в исследуемых группах в течение периода наблюдения, Me (QL—QU)

Группы	Летальность		Шкала SOFA, баллы		
	Летальный исход, число больных (%)	Сравнение между группами	Через 24 ч	Через 48 ч	Через 72 ч
1-я (n=25)	2 (8)	1-я и 2-я ($\chi^2=0,00$, $p=1,0$; ОШ=0,33, $p=0,36$)	11,9 (10; 13)	9,4 (8; 10)*	7,4 (6; 8)*#
2-я (n=25)	1 (4)	2-я и 3-я ($\chi^2=0,00$; $p=1,0$; ОШ=0,33, $p=1,0$)	12,5 (11; 13)	7,8 (6; 9)**	4,5 (3; 5)**#
3-я (n=25)	1 (4)	1-я и 3-я ($\chi^2=0,00$; $p=1,0$; ОШ=0,33, $p=0,36$)	12,4 (11; 13)	7,7 (6; 9)**	4,5 (3; 5)**#

* Различия статистически значимы в сравнении с предыдущим сроком (критерий Вилкоксона, $p<0,05$).

В динамике наблюдения (ANOVA Фридмана, $p<0,05$).

^ В сравнении с 1-й группой (критерий Манна—Уитни, $p<0,05$).

Примечание. Me — медиана, QL — нижний, QU — верхний квартили.

у которых стабилизация системной гемодинамики регистрировалась только к концу 3-х суток. Все это и определяло у больных 1-й группы статистически значимую большую выраженность СПОН по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп. Также это свидетельствовало о том, что программы инфузионно-трансфузионной терапии у больных 2-й и 3-й групп, в отличие от пациентов 1-й группы, более эффективны для коррекции гемодинамических нарушений. Как видно из табл. 2, у больных 1-й группы регистрировалась большая частота летальных исходов. В то же время, несмотря на различное число неблагоприятных случаев у пациентов в изучаемых группах, критерий χ^2 и показатель ОШ не выявили достоверной разницы по летальности между группами (см. табл. 2). В этой связи с меньшей летальностью у пациентов 2-й и 3-й групп достоверных маркеров, связанных у них с летальными исходами, выявлено не было. Поэтому показатели, связанные с неблагоприятными исходами, рассчитывали только у больных 1-й группы, где была большей летальность (см. табл. 2).

Проведенный ROC-анализ установил, что среди изученных показателей статистически достоверными маркерами летального исхода у больных с геморрагическим шоком III степени являются: 1) температура тела; 2) pH венозной крови; 3) содержание ионизированного кальция; 4) лактата в венозной крови; 5) АЧТВ.

Анализ этих параметров, связанных с летальностью, выявил их конкретную значимость в патогенезе геморрагического шока. Действительно, у больных 1-й группы с неблагоприятным исходом уже на момент поступления в ОРИТ на фоне проведения интенсивного лечения регистрировали гипотермию (до 35,9 °C), повышенное содержание лактата (до 4,1 ммоль/л) и низкий pH (7,19) венозной крови, которые подтверждали наличие выраженных нарушений гемоциркуля-

ции, обусловленных тяжелой гиповолемией [6]. Более того, волевические и гемодинамические нарушения, метаболический ацидоз, а также недостаток факторов свертывания, возникший на фоне массивной кровопотери, способствовали возникновению существенных нарушений системы гемостаза [4], которые у больных с летальными исходами регистрировали в течение всего периода наблюдения, несмотря на проводимую заместительную терапию. Действительно, у них отмечали исключительно высокие значения АЧТВ (до 59 с) и крайне низкое содержание кальция (до 0,32 ммоль/л). Значимость роли ионов кальция обосновывает необходимость использования у больных с геморрагическим шоком III степени кристаллоидных растворов, содержащих в своем составе ионы кальция для коррекции гипокальциемии [2]. Увеличение АЧТВ у больных 1-й группы было связано не только с выраженным недостатком плазменных прокоагулянтов вследствие массивной кровопотери [1, 4], но и использованием в программе инфузионной терапии 6% раствора ГЭК 200/0,5 [6, 7]. Несомненно, что вышеперечисленные проявления органно-системных нарушений влияли на клинические исходы, о чем свидетельствовали показатели летальности у больных 1-, 2-й и 3-й групп (см. табл. 2). Это, в свою очередь, косвенно позволяет предполагать, что варианты трансфузионной терапии у больных 2-й и 3-й групп, в сравнении с программой у пациентов 1-й группы, являются более предпочтительными при лечении геморрагического шока III степени.

Выводы. 1. У больных с геморрагическим шоком III степени статистически значимыми маркерами, связанными с летальным исходом, являются: снижение температуры тела, pH венозной крови, содержание кальция в венозной крови,

повышение содержания лактата в венозной крови и увеличение АЧТВ.

2. В программе инфузионной терапии у больных с геморрагическим шоком III степени целесообразно использовать коллоидные и кристаллоидные растворы, максимально эффективно корректирующие нарушения гемодинамики и минимально воздействующие на нарушенный гемостаз и метаболизм.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Интенсивная терапия: Национальное руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда. М.: Медицина, 2009. 954 с.
2. Лукач В. Н., Гирш А. О., Стуканов М. М., Глушенко А. В. Оценка эффективности сбалансированных и несбалансированных кристаллоидных растворов, применяемых в программе инфузионной терапии у больных с кровопотерей // Вестн. хир. 2009. № 6. С. 62–66.
3. Об утверждении правил клинического использования донорской крови и(или) ее компонентов: приказ Минздрава РФ от 02.04.2013 г. № 183н.
4. Практическая коагулология / Под ред. А. И. Воробьева. М.: Практическая медицина, 2012. 192 с.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медицина, 2006. 305 с.
6. Kozek-Langenecker S. A., Scharbert G. Effects of hydroxyethyl starches on hemostasis // Transfus. Altern. Transfus. Med. 2007. Vol. 9. P. 173–181.
7. Neff T. A., Fischler L. The influence of two different hydroxyethyl starch solutions (6% HES 130/0,4 and 200/0,5) on blood viscosity // Anesth. Analg. 2005. Vol. 100. P. 1773–1780.

Поступила в редакцию 05.12.2015 г.

A. O. Girsh, M. M. Stukanov, S. V. Chernenko,
S. S. Stepanov, S. V. Maksimishin, M. S. Korzhuk,
A. I. Malyuk

PREDICTORS OF FATAL OUTCOME IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC SHOCK IN GASTROINTESTINAL BLEEDING

Omsk State Medical University

This work aimed to reveal the statistically reliable clinical and laboratory markers, which are associated with fatal outcomes in patients with hemorrhagic shock of the III degree on the stage of hospital treatment. It was stated that decrease of body temperature (till 35,9 °C), pH of venous blood (till 7,19) and content of ionized calcium (till 0,32 mmole/l) in venous blood and increase of lactate content (up to 4,1 mmole/l) in venous blood and rise of activated partial thromboplastin time (up to 59 sec) are connected with fatal outcomes.

Key words: *predictors of fatal outcomes, hemorrhagic shock, gastrointestinal hemorrhage*